

Cure KCNH1 Foundation

Cure KCNH1 Familie- en Professionalscongres 2026

Programmatekst

In dit programma

p. 3	Welkom
p. 4	Locatiekaart
p. 5-7	Programma
p. 8-12	Biografieën van de sprekers
p. 13-16	Samenvattingen van de sessies
p. 17-19	Verklarende woordenlijst
p. 20	Aanvullende informatie
p. 21-23	Blanco pagina's voor aantekeningen

Dank aan onze sponsors

Biohub

ARIA: Aligning Research to Impact Autism

Fondation Ipsen

Aan onze geweldige vrijwilligers en partners: BEDANKT!

Een evenement is maar zo sterk als de gemeenschap erachter, en zonder jullie toegewijde tijd, energie en middelen hadden we dit niet kunnen realiseren. Jullie hebben dit echt mogelijk gemaakt!

Welkom

Welkom bij de allereerste Cure KCNH1 Familie- en Professionalsconferentie!

Hoe ver je ook hebt gereisd om hier te zijn - over een oceaan, over een continent of vanuit het volgende arrondissement - we zijn ontzettend blij dat je de reis hebt gemaakt om deel uit te maken van deze eerste internationale bijeenkomst van de KCNH1-gemeenschap. Wat een mijlpaal voor ons allemaal!

Zo lang bestond deze gemeenschap vooral in inboxen, Zoom-vergaderingen en Facebook-berichten. Dit weekend ruilen we eindelijk het scherm in voor een handdruk, een gesprek, een knuffel. We kijken enorm uit naar wat deze dagen zullen brengen: de kans om elkaar persoonlijk te ontmoeten, ideeën uit te wisselen, ervaringen te delen en elkaar echt te leren kennen, niet alleen als namen in een e-mail of gezichten op een scherm, maar als de gezinnen, klinici, onderzoekers, belangenbehartigers en vrienden die samen de KCNH1-gemeenschap vormen.

Dit wordt een weekend van leren, verbinding en samenwerking. We hopen dat je deze conferentie verlaat met meer kennis over KCNH1 dan toen je aankwam. We hopen dat onderzoekers naar huis gaan met nieuwe vragen, nieuwe ideeën en nieuwe samenwerkingspartners. We hopen dat klinici nieuwe inzichten meenemen die de zorg voor hun patiënten kunnen ondersteunen. En we hopen dat gezinnen vertrekken met meer kennis, verbondenheid en hoop.

Dank dat je hier bent. Dank dat je je ervaringen, expertise, ideeën en betrokkenheid bij deze gemeenschap meebrengt. Laten we er een weekend van maken om nooit te vergeten!

Locatiekaart

Studio DE: alle sessies

Studio F: familielounge

Niveau 2 - studioniveau

Galerie: maaltijden

Loftniveau

Programma

Vrijdag 25 sept.: Welkom

17:00-19:00 Inschrijving van gezinnen en welkomstborrel

Zaterdag 26 sept.: Familiedag

9:00 Welkom en openingswoord
Michaelle Jinnette

9:10 Inleiding tot de genetica en behandelmogelijkheden bij KCNH1
Ali Rosenberg

10:30 Fondsenwerving voor KCNH1-onderzoek
Breanne Dollar

11:15 Deelsessies "Birds of a Feather"
Gespreksgroepen op basis van taal en leeftijd

12:00 Lunch

13:00 Vragenuur met dr. Price Tipping, neuroloog en KCNH1-vader
Price Tipping

13:30 Resultaten van het register en vervolgstappen
Malin Zaddach en Leonie Nicolai

14:15 Mond- en gebitsafwijkingen bij KCNH1-gerelateerde aandoeningen
Nhat Minh Do

14:45 Gelegenheid om deel te nemen aan onderzoek
Cure KCNH1-team

16:00 Optionele verbindende activiteit
(Speurtocht in de buurt)

18:30 Gezamenlijk diner

Zondag 27 sept.: Wetenschappelijk symposium

8:00 Inleiding

8:15 Sessie 1: ziektemodellen en mechanismen
Onder leiding van Malin Zaddach
Functionele studies van KCNH1-varianten in *Xenopus*-oöcyten
Luis Pardo
Functionele studies van KCNH1-varianten in gekweekte menselijke cellen en neuronen
Al George
Variantspecifieke reacties op imipramine bij KCNH1-gerelateerde epilepsie
Oleg Vinogradov

	Een nieuw muismodel voor de terugkerende variant KCNH1-p.R357Q
	<i>Jennifer Kearney</i>
	Een nieuw, van patiënten afgeleid KCNH1-muismodel: de gehumaniseerde P560S-muis en de bijbehorende fenotypes
	<i>Matt Simon (opname)</i>
	Vroege gedrags- en hersenafwijkingen in het KCNH1 P560S-muismodel
	<i>Matt Weston</i>
9:40	Koffiepauze
10:05	Sessie 2: therapeutische vooruitgang
	<i>Onder leiding van Jennifer Kearney</i>
	Effecten van imipramine op KCNH1-varianten
	<i>Andrea Alcaraz</i>
	Antisense-oligonucleotidetherapie keert KCNH1-DEE om in menselijke neuronen en bij muizen
	<i>Evangelos Kiskinis</i>
	Ontwikkeling van een ASO voor KCNH1
	<i>Olivia Kim-McManus (opname)</i>
	Base-editing voor KCNH1 R357Q
	<i>Al George</i>
	Behandeling van mond- en gebitsklachten bij KCNH1-gerelateerde aandoeningen
	<i>Agnès Bloch-Zupan</i>
	Resultaten van het KCNH1-register voor natuurlijk beloop als basis voor toekomstige klinische studies
	<i>Malin Zaddach</i>
11:25	Panel voor patiënten en professionals: "Vraag ons alles"
	<i>Malin Zaddach, Al George, Breanne Dollar en Price Tipping</i>
12:00	Groepsfoto
12:15	Lunch en slotwoord
14:00-17:00	Onderzoeksrondetafel en cocktailuurtje
	<i>Open voor onderzoekers en clinici</i>

Alle sessies vinden plaats in Studio DE; de maaltijden worden geserveerd in de Galerie.

Over onze sprekers

Dr. Agnès Bloch-Zupan

Dr. Agnès Bloch-Zupan is hoogleraar Orale Biologie aan de Faculteit Tandheelkunde van de Université de Strasbourg in Frankrijk. Ze coördineert het Referentiecentrum voor Zeldzame Mond- en Gebitsziekten, CRMR O-RARES van de Universitaire Ziekenhuizen van Straatsburg en het aangesloten Franse netwerk. Ze richtte de wetenschappelijke commissie van de D(4)/phenodent-database (www.phenodent.org) op en zit die voor, evenals die van het genetische NGS-diagnostiekinstrument GenoDENT. In haar ziekenhuis is ze verantwoordelijk voor de portefeuille die verbonden is met het Europese Referentienetwerk ERN CRANIO, waar ze de subgroep over gebitsontwikkelingsafwijkingen leidt. Ze doet translationeel onderzoek naar zeldzame ziekten en de uitingen daarvan in de mond aan het Instituut voor Genetica en Moleculaire en Cellulaire Biologie in Straatsburg, met behulp van verschillende modellen. Ze ontwikkelt digitale hulpmiddelen met AI om een virtuele expert te ontwerpen die de diagnostiek van deze zeldzame ziekten ondersteunt.

Dr. Alfred George

Dr. Alfred George is hoogleraar en hoofd van de afdeling Farmacologie aan de Northwestern University Feinberg School of Medicine. Hij is een pionier in het ophelderen van de genetica en pathogenese van kanalopathieën... aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties in genen van ionkanalen. Zijn werk richt zich op genetische aandoeningen van de membraanprikkelijkheid, waaronder ziekten van spier, hart en hersenen die leiden tot abnormale spiersamentrekking, hartritmestoornissen, plotselinge dood, epilepsie en verwante neurologische ontwikkelingsstoornissen. Dr. George is vanaf het begin betrokken bij het vakgebied van de kanalopathieën en heeft blijvende bijdragen geleverd door de moleculair-genetische basis van verschillende aandoeningen bloot te leggen, de functionele gevolgen van honderden gemuteerde ionkanalen op te helderen en ontdekkingen te vertalen naar nieuwe therapeutische strategieën voor deze weesziekten.

Ali Rosenberg

Ali Rosenberg is wetenschappelijk directeur bij de Cure KCNH1 Foundation. Ze promoveerde in de cellulaire en moleculaire biologie aan de University of Pennsylvania en deed postdoctoraal onderzoek aan Duke University. Ze heeft functies bekleed in uiteenlopende wetenschappelijke sectoren, waaronder de academische wereld, de biotech en contractonderzoeksorganisaties. Ze werkt rechtstreeks samen met de onderzoekspartners van de stichting om de KCNH1-wetenschap vooruit te helpen, de relaties met onderzoekers te onderhouden en de wetenschappelijke betrokkenheid te leiden. Ze vindt het mooi om complexe wetenschappelijke bevindingen te vertalen naar taal waar de bredere gemeenschap iets aan heeft.

Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz is promovenda aan het Max Planck Instituut voor Multidisciplinaire Wetenschappen in Göttingen, Duitsland. Ze behaalde haar bachelor biochemie aan de Universidad Autónoma de Madrid en haar master neurowetenschappen aan de Universidad Complutense de Madrid, voordat ze zich aansloot bij de International Max Planck Research School (IMPRS) for Neurosciences. Haar onderzoek richt zich op de functionele karakterisering van ziektegerelateerde KCNH1-varianten met behulp van twee-elektrode voltage clamp in oöcyten van *Xenopus laevis*. Ze is geïnteresseerd in de manier waarop deze varianten de werking van het Kv10.1-kanaal veranderen en in het beoordelen van hun reactie op imipramine, een tricyclisch antidepressivum met een nieuwe toepassing bij KCNH1-gerelateerde neurologische ontwikkelingsstoornissen, om gezinnen te ondersteunen met meer gepersonaliseerde behandelstrategieën.

Breanne Dollar

Breanne Dollar is een KCNH1-moeder. Toen bij haar dochter Hazel de diagnose werd gesteld, ging ze op zoek naar antwoorden en ze prijst zich gelukkig dat ze een gemeenschap vond bij andere KCNH1-verzorgers. Vandaag is ze coördinator Community Engagement bij de Cure KCNH1 Foundation, waar ze de gezinnen dient die haar als eerste welkom heetten. Haar werk omvat het contact met gezinnen, de nieuwsbrief en de sociale kanalen van de stichting, fondsenwerving binnen de gemeenschap en de organisatie achter dit internationale congres. Ze helpt ook bij het ontwikkelen van de programma's en materialen van de stichting voor gezinnen, waaronder het programma voor broers en zussen dat voor dit congres is gemaakt. Ze woont in Calgary, Canada, met haar man en hun twee dochters. Buiten haar werk is ze te vinden in de keuken, op de golfbaan of bij haar gezin.

Dr. Evangelos Kiskinis

Dr. Evangelos Kiskinis is universitair hoofddocent Neurologie en Neurowetenschappen aan de Northwestern University Feinberg School of Medicine. Hij promoveerde aan het Imperial College London en volgde een postdoctorale opleiding aan Harvard University, waar hij meewerkte aan de eerste patiëntspecifieke stamcelmodellen van neurodegeneratieve ziekten. Zijn laboratorium gebruikt geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's) om ALS en ernstige epilepsie bij kinderen te bestuderen en om precisetherapieën te ontwikkelen. Zijn onderzoek is erop gericht ziektemechanismen bloot te leggen en effectieve behandelingen te vinden. Dr. Kiskinis is daarnaast adviseur van verschillende biotechbedrijven en non-profitorganisaties die zich richten op ALS en neurologische ziekten.

Dr. Jennifer Kearney

Dr. Jennifer Kearney is hoogleraar bij de afdeling Farmacologie van de Northwestern University Feinberg School of Medicine. Ze promoveerde in de neurowetenschappen en volgde een postdoctorale opleiding in humane genetica aan de University of Michigan. Haar onderzoeksprogramma richt zich op het identificeren en begrijpen van genetische factoren die bijdragen aan neurologische ontwikkelings epilepsieën. Om te begrijpen hoe genetische variatie bijdraagt aan de onderliggende pathofysiologie, ontwikkelt en gebruikt haar lab muismodellen voor genetisch, fysiologisch en farmacologisch onderzoek, evenals in-vitro- en ex-vivo-systemen om cellulaire effecten te bestuderen. Het overkoepelende doel is genetische kennis te vertalen naar betere behandelingen voor epilepsie bij kinderen.

Dr. Leonie Nicolai

Dr. Leonie Nicolai is kinderarts in het Dr. von Hauner Kinderziekenhuis van de Ludwig-Maximilians-Universiteit in München, Duitsland, en is in opleiding tot kinderneuroloog. Haar klinische en wetenschappelijke aandacht gaat uit naar genetische epilepsieën, met een bijzondere belangstelling voor aandoeningen van kaliumkanalen, vooral KCNH1-gerelateerde aandoeningen. Ze is actief betrokken bij de klinische zorg voor kinderen met KCNH1-aandoeningen in haar gespecialiseerde epilepsiepoli en zet zich in voor betere diagnostiek, behandeling en kennis van deze zeldzame ziekten. Haar onderzoek wil klinische zorg en translationele wetenschap met elkaar verbinden om de kennis te vergroten en de uitkomsten te verbeteren voor patiënten en gezinnen die te maken hebben met KCNH1-gerelateerde aandoeningen.

Dr. Luis Pardo

Het werk van dr. Luis Pardo richt zich op kaliumkanalen, met bijzondere belangstelling voor KCNH1. Zijn lab bestudeert de moleculaire mechanismen van kanaalactivering en het effect daarvan op het gedrag van cellen in gezondheid en ziekte. Luis Pardo is groepsleider aan het Max Planck Instituut voor Multidisciplinaire Wetenschappen in Göttingen, Duitsland. Eerder was hij onderzoeker bij de afdeling Biochemie van de Universiteit van Oviedo in Spanje, na een postdoctoraal verblijf (1991-1993) op de afdeling onder leiding van prof. E. Neher aan het Max Planck Instituut voor Biofysische Chemie (Göttingen, Duitsland). Hij behaalde zijn doctoraat en zijn artsdiploma bij de afdeling Biochemie en Moleculaire Biologie van de Universiteit van Oviedo (Spanje, 1986).

Dr. Malin Zaddach

Dr. Malin Zaddach is kinderarts en rondt haar specialisatie kinderneurologie af in het Dr. von Hauner Kinderziekenhuis in München. Ze heeft een bachelor Life Sciences van de Universiteit van Konstanz. Haar klinische werk richt zich op (ultra)zeldzame genetische epilepsieën, waaronder klinische studies en N-of-1-onderzoeken naar geïndividualiseerde behandelingen. Samen met dr. Leonie Nicolai beheert ze het KCNH1-patiëntenregister, waarbij ze genotype-fenotypeverbanden en het natuurlijke beloop onderzoekt om de diagnostiek en behandeling van KCNH1-gerelateerde aandoeningen te verbeteren.

Dr. Matt Weston

Dr. Matt Weston is hoogleraar aan het Fralin Biomedical Research Institute van Virginia Tech. Zijn lab onderzoekt hoe genvarianten die verband houden met epilepsie bij kinderen en neurologische aandoeningen de synaptische functie en neurale prikkelbaarheid verstoren. Met genetische muismodellen onderzoekt zijn team deze mechanismen via in-vivo-EEG, calciumbeeldvorming, whole-cell-elektrofysiologie en live imaging in hersencoupees en primaire kweken om te begrijpen hoe genvarianten netwerkactiviteit veranderen en aanvallen uitlokken.

Dr. Matthew Simon

Dr. Matthew Simon is moleculair geneticus en senior studiedirecteur bij het Rare Disease Translational Center (RDTC) van het Jackson Laboratory. Hij werkt samen met patiëntenorganisaties om onderzoek naar zeldzame ziekten te versnellen door nieuwe therapieën en muismodellen te ontwikkelen, klinische fenotypes te kwantificeren en pre-IND-onderzoek uit te voeren. Zijn team leidt belangrijke programma's rond het Rett-syndroom, Dravet-syndroom, congenitale glycosyleringsstoornissen, erfelijke spastische paraplegieën en ionkanaalaandoeningen.

Michaelle Jinnette

Michaelle Jinnette is oprichter en voorzitter van de Cure KCNH1 Foundation. Als gediplomeerd relatie- en gezinstherapeut heeft ze diploma's van UC San Diego en de University of San Diego. Michaelle richtte de stichting op nadat bij haar zoon Tristan op 15 maanden leeftijd een KCNH1-mutatie werd vastgesteld. Met de steun van haar team en samenwerkingspartners heeft ze de ontwikkeling van translationele therapieën en in-vitro- en in-vivo-ziektemodellen aangejaagd, het eerste internationale KCNH1-patiëntenregister gelanceerd en een wereldwijd samenwerkend onderzoeksnetwerk opgebouwd om wetenschappelijke ontdekkingen sneller te vertalen naar ziektemodificerende therapieën die het leven van patiënten en gezinnen met KCNH1-gerelateerde aandoeningen kunnen verbeteren.

Dr. Nhat Minh Do

Dr. Nhat Minh Do is een kindertandarts die gespecialiseerd is in bijzondere zorgbehoeften en werkt in het Universitair Ziekenhuis van Straatsburg en in een privépraktijk in Frankrijk. Als ziekenhuisonderzoeker bij het referentiecentrum voor zeldzame mond- en gebitsziekten richt zijn onderzoek zich, in samenwerking met de Cure KCNH1 Foundation, op genetische kanalopathieën en gingivale hypertrofie die samenhangen met KCNH1-gerelateerde aandoeningen. Hij is ook docent en spreker en zet zich in voor het verbinden van klinische tandheelkundige zorg met onderzoek naar zeldzame ziekten om de uitkomsten voor patiënten en hun families te verbeteren.

Dr. Oleg Vinogradov

Dr. Oleg Vinogradov is postdoctoraal onderzoeker aan het Hertie Instituut voor Klinisch Hersenonderzoek, waar hij werkt op het snijvlak van experimentele en computationele neurowetenschappen. Zijn onderzoek richt zich op netwerken van uit hiPSC's afgeleide neuronen, gekweekte neuronale systemen en de analyse van neurale data. Hij is vooral geïnteresseerd in het begrijpen van ziektegerelateerde netwerkstoornissen, waaronder de vraag hoe pathogene varianten van kaliumkanalen de fysiologie en dynamiek van netwerken vormgeven, en in het verkennen van nieuwe therapeutische strategieën.

Dr. Olivia Kim-McManus, M.D.

Dr. Olivia Kim-McManus, M.D., is arts-onderzoeker en universitair hoofddocent Neurowetenschappen bij UCSD Rady Children's, gefinancierd door het California Institute for Regenerative Medicine en de National Institutes of Health/NCATS, met een drievoudige specialisatie in kinderneurologie, epilepsie en klinische neurofysiologie. Haar onderzoek richt zich op de ontdekking, ontwikkeling en toediening van gerichte precisetherapieën voor zeldzame genetische ziekten in de neurologie, waaronder antisense-oligonucleotidetherapieën (ASO) voor epileptische encefalopathie bij ontwikkelingsstoornissen, leukodystrofie en andere zeldzame oorzakelijke varianten met neurologische symptomen zoals epileptische aanvallen, autisme en ontwikkelingsachterstand of -regressie bij baby's en kinderen.

Dr. Price Tipping

Dr. Price Tipping is neuroloog en vader van twee dochters, van wie er één KCNH1 heeft. In de Cleveland Clinic, waar hij zijn opleiding tot neuroloog en zijn fellowship neuro-infectieziekten voltooide, is hij gespecialiseerd in klinische neurologie en neurologische infecties. Zijn onderzoek richt zich op medisch onderwijs, neuroradiologie en zeldzame infecties van het zenuwstelsel; onlangs ontdekte zijn team een nieuwe virale encefalitis bij de mens. Als hij niet in het ziekenhuis of bij zijn kinderen is, tekent Price graag, schildert hij met inktwas, speelt hij gitaar en kookt hij.

Samenvattingen sessie 1

Functionele studies van KCNH1-varianten in *Xenopus*-oöcyten

Luis Pardo

KCNH1-kanalopathieën laten een zeer breed spectrum aan symptomen zien. Eén factor die het fenotype kan beïnvloeden, zijn de specifieke veranderingen die een bepaalde KCNH1-variant veroorzaakt in de werking van het KCNH1-kanaal (Kv10.1 genoemd). Ons laboratorium maakt modellen van verschillende KCNH1-varianten met behulp van eicellen van een Afrikaanse kikker, *Xenopus laevis*. Dit is een eenvoudig en robuust systeem waarmee de belangrijkste biofysische en farmacologische eigenschappen van een bepaalde variant snel in kaart kunnen worden gebracht. Ik beschrijf de belangrijkste parameters die we kunnen meten en de interpretatie daarvan, en ga in op wat we hebben geleerd van de varianten die al zijn gekarakteriseerd.

Functionele studies van KCNH1-varianten in gekweekte menselijke cellen en neuronen

Al George

Deze presentatie legt uit hoe de functionele eigenschappen van afzonderlijke KCNH1-varianten in menselijke cellen worden beoordeeld. Recent werk van ons laboratorium heeft aangetoond dat de meeste KCNH1-varianten een gain-of-function-effect vertonen: de varianten werken als kaliumkanalen met een grotere activiteit dan verwacht. Dit gain-of-function-effect verandert een fundamentele eigenschap van cellen, de rustmembraanpotential, oftewel het basisniveau van elektrische activiteit. We zagen dit effect zowel in gekweekte niet-neuronale cellen als in menselijke neuronen afgeleid van patiëntspecifieke stamcellen met de terugkerende variant R357Q.

Variantspecifieke reacties op imipramine bij KCNH1-gerelateerde epilepsie

Oleg Vinogradov

Imipramine, een ouder antidepressivum dat oorspronkelijk in 1959 werd goedgekeurd, remt Kv10.1 in het laboratorium en is genoemd als mogelijke behandeling voor KCNH1-gerelateerde aandoeningen. We presenteren twee complementaire studies. Ten eerste laten we zien dat imipramine de overmatige elektrische activiteit verminderde in neuronen afgeleid van menselijke geïnduceerde pluripotente stamcellen met de KCNH1-variant P560S of R357Q, hoewel de effectieve concentratie per variant verschilde. Daarnaast presenteren we laboratorium- en klinische bevindingen voor de variant K199R, die de activering van KCNH1 verhoogt via een ander mechanisme dan de overige varianten en daarom mogelijk anders op imipramine reageert. Onze bevindingen benadrukken dat variantspecifieke biofysische mechanismen bepalend zijn voor de reactie op medicatie bij KCNH1-gerelateerde epilepsie, wat erop wijst dat dezelfde effecten afhankelijk van de variant van de patiënt.

Een nieuw muismodel voor de terugkerende variant KCNH1-p.R357Q

Jennifer Kearney

Muismodellen van een ziekte zijn belangrijke onderzoeksinstrumenten. Ze worden gebruikt om de onderliggende gevolgen van de ziekte en patiëntspecifieke genetische mutaties te bestuderen. Muismodellen dienen ook als surrogaat om therapeutische benaderingen te testen. Deze presentatie introduceert het KCNH1-p.R357Q-muismodel en laat zien hoe het wordt ingezet om een nieuwe precisetherapie voor KCNH1-gerelateerde aandoeningen te testen.

Een nieuw, van patiënten afgeleid KCNH1-muismodel: de gehumaniseerde P560S-muis en de bijbehorende fenotypes

Matthew Simon

Om het onderzoek naar KCNH1-gerelateerde syndromen verder te brengen, hebben we een muismodel ontwikkeld met het KCNH1 P560S-allel van een patiënt. Dit nieuwe muismodel bevat humane DNA-sequentie rond de mutatieplaats, waardoor genetische therapieën kunnen worden ontwikkeld, zoals base-editors en ASO's, die het humane DNA rechtstreeks kunnen targeten met het oog op klinische vertaling. De muizen zijn onderzocht op kenmerken die bij KCNH1-patiënten voorkomen, waaronder leerproblemen, motorische functies, gedrag en neurologische problemen. Er werden verschillende robuuste fenotypes gevonden, waaronder een tekort in contextueel geheugen, een verlaagde elektroconvulsieve drempel en problemen met motorische coördinatie, waardoor deze muis een aantrekkelijk model is voor de ontwikkeling en het testen van therapieën.

Vroege gedrags- en hersenafwijkingen in het KCNH1 P560S-muismodel

Matt Weston

Om de neurologische problemen bij de ontwikkelingsstoornis door KCNH1-gain-of-function beter te begrijpen en te behandelen, bestuderen we in een muismodel de veranderingen in hersenactiviteit en gedrag die de KCNH1-variant P560S veroorzaakt. We zien dat P560S-muizen tijdens hun ontwikkeling achterlopen op normale muizen wat betreft gewicht en het verschijnen van motorische vaardigheden. Deze problemen blijven bestaan bij adolescente en jongvolwassen P560S-muizen, waar we met EEG-metingen ook veranderingen in de hersenactiviteit vinden. Deze afwijkingen maken de P560S-muis tot een waardevol model van de KCNH1-ziekte, dat gebruikt kan worden om nieuwe therapieën te testen op momenten die samenvallen met het begin van de ziekte.

Samenvattingen sessie 2

Effecten van imipramine op KCNH1-varianten

Andrea Alcaraz

Mutaties in KCNH1, het gen dat codeert voor het kaliumkanaal Kv10.1 in neuronen, kunnen een zeldzame neurologische aandoening veroorzaken die gekenmerkt wordt door epilepsie en een ontwikkelingsachterstand. Imipramine is een antidepressivum met een nieuwe toepassing dat bij sommige patiënten veelbelovende resultaten heeft laten zien, al is nog onduidelijk waarom de behandeling bij de een wel en bij de ander niet werkt. In deze presentatie beschrijf ik hoe we verschillende KCNH1-varianten bestuderen in kikkeroöcyten (*Xenopus laevis*) om te begrijpen hoe de varianten de werking van het kaliumkanaal Kv10.1 veranderen en hoe ze op imipramine reageren. Onze bevindingen laten zien dat de reactie op de behandeling afhangt van de specifieke genetische variant, wat het belang onderstreept van functioneel onderzoek ter ondersteuning van gepersonaliseerde behandelstrategieën voor patiënten met KCNH1-gerelateerde kanalopathiën.

Samenvattingen sessie 2

Antisense-oligonucleotidetherapie keert KCNH1-DEE om in menselijke neuronen en bij muizen

Evangelos Kiskinis

In deze pilotstudie hebben we onderzocht of het verlagen van de KCNH1-mRNA-expressie een therapeutische strategie kan zijn voor KCNH1-gerelateerde aandoeningen, met behulp van een antisense-oligonucleotide (ASO), een vorm van genetisch medicijn, hier ontworpen om de hoeveelheid KCNH1-eiwit te verlagen. We hebben deze aanpak getest in menselijke neuronen afgeleid van stamcellen met twee verschillende ziekteveroorzakende KCNH1-varianten en in het p.R357Q-muismodel van de KCNH1-ziekte. In de menselijke neuronen met verschillende KCNH1-varianten herstelde de ASO-behandeling meer normale patronen van het neuronale netwerk, wat erop wijst dat meerdere KCNH1-varianten op dezelfde therapeutische aanpak kunnen reageren. In het muismodel verlaagde het verminderen van de KCNH1-mRNA-expressie de aanvalslast en verbeterde het de overleving. Belangrijk is dat het verlagen van de KCNH1-niveaus goed werd verdragen door gezonde neuronen, wat pleit voor verdere ontwikkeling van deze strategie. Hoewel deze eerste bevindingen preklinisch zijn en er meer onderzoek nodig is voordat deze aanpak bij mensen kan worden getest, vormen ze een bemoedigende aanwijzing dat ASO-gestuurde verlaging van KCNH1 een haalbare therapeutische strategie kan zijn voor mensen die leven met een KCNH1-gerelateerde aandoening.

Ontwikkeling van een ASO voor KCNH1

Olivia Kim-McManus

Bij gain-of-function-kanalopathiën zoals de KCNH1-ontwikkelings- en epileptische encefalopathiën (DEE) is de therapeutische logica om de expressie van het overactieve kanaal te verlagen ... bij voorkeur allelspecifiek, zodat de normale genkopie gespaard blijft ... om de prikkelbaarheid van de neuronen terug te brengen richting het uitgangsniveau. In een aankomende n=1-studie met een allelselectieve ASO bij een pediatrische patiënt is de ASO ontworpen om zich te richten op een goedaardig enkelvoudig nucleotidepolymorfisme in een intron. De studie kent op maat gemaakte, geïndividualiseerde eindpunten en uitkomstmaten voor de patiënt, waarbij de ontwikkelings-, cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling, de kwaliteit van leven, de aanvalsfrequentie en medicatielast en het elektro-encefalogram worden gevolgd.

Base-editing voor KCNH1 R357Q

Al George

Deze presentatie geeft nieuwe informatie over een pilotproject dat is ontworpen om te testen of genbewerking de meest voorkomende terugkerende KCNH1-variant kan corrigeren in menselijke cellen en in een muismodel van de aandoening. Base-editing is een specifieke vorm van CRISPR-genbewerking waarmee een specifieke DNA-mutatie permanent in cellen kan worden gecorrigeerd. Deze aanpak zou de onderliggende oorzaak van de aandoening kunnen corrigeren en het klinische beloop kunnen veranderen.

Behandeling van mond- en gebitsklachten bij KCNH1-gerelateerde aandoeningen

Agnès Bloch-Zupan

Het Franse Nationale Referentiecentrum O-Rares brengt experts samen om mensen met zeldzame ziekten van tanden, mond en aangezicht te diagnosticeren en te behandelen. In nauwe samenwerking met de Filière TETECOU en het Europese netwerk ERN CRANIO helpt O-Rares patiënten om toegang te krijgen tot gespecialiseerde, gecoördineerde en levenslange zorg, en bevordert het tegelijk onderzoek en genetische diagnostiek. Aan de hand van KCNH1-gerelateerde aandoeningen laat deze presentatie zien hoe kenmerken in mond en gebit kunnen bijdragen aan een eerdere diagnose, een betere kwaliteit van leven en gepersonaliseerde zorg voor mensen die leven met een zeldzame ziekte.

Resultaten van het KCNH1-register voor natuurlijk beloop als basis voor toekomstige klinische studies

Malin Zaddach

Deze presentatie introduceert de nieuwste bevindingen uit het KCNH1-register voor natuurlijk beloop, dat in februari 2025 door de Cure KCNH1 Foundation is opgezet. Door inzicht te geven in de klinische verschijnselen, de manier waarop symptomen zich in de loop van de tijd ontwikkelen, de uitdagingen waar patiënten en gezinnen mee te maken krijgen en de verschillen tussen personen, levert het register essentiële kennis op over het natuurlijke beloop van de ziekte. Deze inzichten helpen de zorg voor patiënten te verbeteren en vormen een onmisbare vergelijkingsbasis voor toekomstige interventionele klinische studies, waardoor onderzoekers behandel-effecten kunnen onderscheiden van het verwachte beloop van de ziekte.

Verklarende woordenlijst

Actiepotentiaal: een snelle stijging en daaropvolgende daling van de spanning of membraanpotentiaal (elektriciteit) over een celmembraan, doorgaans waargenomen in neuronen en spiercellen en essentieel voor het doorgeven van zenuwprikkels.

Antisense-oligonucleotiden (ASO's): een soort geneesmiddel bestaande uit kleine, synthetische stukjes RNA die zich binden aan het natuurlijke RNA van het lichaam om de productie van een bepaald eiwit te verhogen of te onderdrukken. ASO's voor KCNH1-gerelateerde aandoeningen zijn ontworpen om KCNH1 te onderdrukken. ASO's moeten herhaald worden toegediend.

Kanalopathie: een ziekte die wordt veroorzaakt door een verstoorde werking van subeenheden van ionkanalen of van de eiwitten die deze reguleren. KCNH1-gerelateerde aandoeningen zijn een vorm van kanalopathie.

CRISPR/Cas9: een technologie voor genoombewerking waarmee nauwkeurige veranderingen in het DNA kunnen worden aangebracht. Deze technologie wordt onderzocht voor mogelijke therapeutische toepassingen bij KCNH1-gerelateerde aandoeningen.

Cellijn: cellen die zijn geïsoleerd uit een dier of mens en in het laboratorium worden gekweekt.

Klinische studie: een klinische studie is een onderzoek bij menselijke vrijwilligers, opgezet om specifieke vragen te beantwoorden over een ziekte, nieuwe therapieën of nieuwe manieren om bekende behandelingen toe te passen. Klinische studies worden gebruikt om vast te stellen of nieuwe geneesmiddelen of behandelingen zowel veilig als werkzaam zijn. Zorgvuldig uitgevoerde klinische studies zijn de snelste en veiligste manier om behandelingen te vinden die bij mensen werken. Studies verlopen in vier fasen: fase I test een nieuw geneesmiddel of een nieuwe behandeling in een kleine groep om de veiligheid en toxiciteit te beoordelen. Sommige fase-I-studies onderzoeken uitsluitend kenmerken van een ziekte en leveren de achtergrondinformatie die nodig is om nieuwe therapieën te ontwikkelen. Fase II breidt het onderzoek uit en begint de werkzaamheid te beoordelen. Fase III breidt het onderzoek uit naar een nog grotere groep mensen en vergelijkt het middel vaak met een standaardbehandeling. Fase IV vindt plaats nadat het geneesmiddel of de behandeling is geregistreerd en op de markt gebracht.

De-novomutatie: een genetische mutatie die voor het eerst bij één familielid voorkomt als gevolg van een spontane variant in een cel vroeg in het lichaam van dat familielid... dit kan een geslachtscel (eicel of zaadcel) van een van de ouders zijn, of een cel van de bevruchte eicel zelf.

Ontwikkelingsachterstand: wanneer een kind zijn ontwikkelingsmijlpalen niet op de verwachte momenten bereikt. Dit kan spelen op verschillende gebieden, zoals motoriek, taal, sociale of cognitieve vaardigheden.

DNA (desoxyribonucleïnezuur): genen bestaan uit stukken DNA, een zeer lang molecuul dat de genetische informatie van een cel draagt. DNA bestaat uit twee strengen die bijeen worden gehouden door chemische bindingen tussen basenparen van nucleotiden. DNA is opgebouwd uit vier nucleotiden op basis van deze vier basen: adenine (A), guanine (G), cytosine (C) en thymine (T).

Elektro-encefalogram (EEG): een onderzoek dat de elektrische activiteit in de hersenen meet met kleine, platte metalen schijfjes (elektroden) op de hoofdhuid. EEG's worden vaak gebruikt om epilepsie en andere hersenaandoeningen vast te stellen.

Elektrofysiologie: de studie van de elektrische eigenschappen van biologische cellen en weefsels. Elektrofysiologische technieken worden gebruikt om de werking van KCNH1-kaliumkanalen in neuronen te meten en de effecten van KCNH1-mutaties op de functie van neuronen.

Epilepsie: een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door terugkerende aanvallen.

Epileptische encefalopathie: een ernstige vorm van epilepsie die de werking en ontwikkeling van de hersenen aantast. KCNH1-mutaties zijn een bekende oorzaak van epileptische encefalopathie.

Gen: een stuk DNA op een chromosoom dat codeert voor een bepaald eiwit. Mensen hebben tienduizenden genen die dienen als bouwtekening voor specifieke enzymen of andere eiwitten voor vrijwel elke biomedische reactie en structuur in het lichaam.

Gentherapie: Gentherapie is het introduceren, verwijderen of veranderen van de inhoud van iemands genetische code met als doel een ziekte te behandelen of te genezen.

Gain-of-function(GOF)-mutatie: een type mutatie waarbij het gemuteerde gen een nieuwe moleculaire functie of een nieuw expressiepatroon krijgt. De meeste KCNH1-mutaties zijn GOF-mutaties, die leiden tot veranderingen in het Kv10.1-ionkanaal en in de kaliumbeweging in neuronen, met een KCNH1-gerelateerde aandoening tot gevolg. GOF-mutaties worden doorgaans als dominant beschouwd: slechts één kopie van het gen is gemuteerd en de andere kopie blijft normaal, en toch heeft de persoon de aandoening.

Gentherapie: Een techniek waarbij de genen van een persoon worden gewijzigd om een ziekte te behandelen of te genezen. Gentherapie is een mogelijke benadering voor de behandeling van KCNH1-gerelateerde aandoeningen.

Heterozygote mutatie: een mutatie waarbij slechts één van de twee kopieën van een gen is veranderd. KCNH1-gerelateerde aandoeningen ontstaan doorgaans door heterozygote mutaties.

In vitro: onderzoek of experimenten buiten een levend organisme, doorgaans in een laboratoriumomgeving zoals een petrischaal of reageerbuis. In-vitro-onderzoek wordt vaak gebruikt om de functie van KCNH1 te bestuderen.

In vivo: onderzoek of experimenten binnen een levend organisme. In-vivo-onderzoek helpt de impact van KCNH1-mutaties in de context van het hele organisme te begrijpen.

Ionkanaal: een eiwit in het celmembraan met een porie waar ionen doorheen stromen, en met verschillende segmenten die door uiteenlopende cellulaire eiwitten en signalen worden gereguleerd. Op de juiste cellulaire signalen gaan ionkanalen open en dicht, zodat bepaalde ionen de cel in of uit kunnen stromen.

Ionkanalopathie: ziekten die worden veroorzaakt door slecht werkende ionkanalen en die bij KCNH1 vaak leiden tot neurologische symptomen zoals epilepsie of ontwikkelingsstoornissen.

KCNH1: het gen dat codeert voor het KCNH1-mRNA en daarmee voor het Kv10.1-eiwit. Pathogene mutaties in KCNH1 leiden tot KCNH1-gerelateerde aandoeningen.

Kv10.1: Het eiwit dat door het KCNH1-gen wordt geproduceerd, ook wel een kaliumkanaalsubeenheid genoemd, speelt een belangrijke rol in de prikkelbaarheid van neuronen. Vier Kv10.1-eiwitten moeten samenkomen om het Kv10.1-ionkanaal te vormen.

Mozaïcisme: de aanwezigheid van cellen in een persoon met een ander genoom dan de overige cellen van het lichaam. Dit verschil kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van een specifieke genomische variant, of van het toevoegen of verliezen van een chromosoom. De aandoening kan ontstaan door een genetische fout na de bevruchting van een eikel, tijdens de zeer vroege embryonale ontwikkeling, of later in de ontwikkeling. Mozaïcisme kan elk type cel treffen en leidt niet altijd tot ziekte.

Mutatie: een verandering in de DNA-volgorde van een gen, ook wel een variant genoemd. Mutaties in het KCNH1-gen kunnen leiden tot uiteenlopende neurologische aandoeningen.

Boodschapper-RNA (mRNA): mRNA is een enkel RNA-molecuul dat werkt als een chemische plattegrond voor een eiwit. RNA is een molecuul dat chemisch lijkt op DNA en een bijpassende code draagt. RNA is het tussenliggende molecuul dat cellen gebruiken om de informatie in genen te vertalen naar het bijbehorende eiwit.

Neuron: een gespecialiseerde cel in de hersenen die elektrische impulsen geleidt. Het is essentieel voor het denken en voor het regelen van lichaamsprocessen zoals ademen, verteren, het rondpompen van bloed, zien, horen en het regelen van de lichaamstemperatuur.

Patch-clamptechniek: een experimentele methode in de elektrofysiologie waarmee losse of meerdere ionkanalen in cellen kunnen worden bestudeerd. Ze wordt vaak gebruikt om de functionele eigenschappen van KCNH1-kanalen te onderzoeken.

Fenotype: de waarneembare kenmerken of eigenschappen van een organisme, zoals gewicht, rimpels of de aan- of afwezigheid van een ziekte. Fenotypische kenmerken berusten meestal op genetische eigenschappen die worden beïnvloed door omgevings- of voedingsfactoren. In de context van KCNH1 gaat het om de specifieke symptomen en kenmerken die uit de mutatie voortkomen.

Kalium: een ion dat belangrijk is voor de werking van neuronen en dat door Kv10.1 wordt gereguleerd.

Eiwitexpressie: het proces waarbij eiwitten in levende organismen worden aangemaakt, gewijzigd en gereguleerd. Sommige therapieën die voor KCNH1-gerelateerde aandoeningen worden ontwikkeld, willen de expressie van het KCNH1-eiwit veranderen.

Pluripotente stamcellen: stamcellen die kunnen uitgroeien tot alle celtypen van het ingenestelde embryo, de foetus of het volgroeide organisme. Geïnduceerde pluripotente stamcellen, of iPSC's, kunnen worden gemaakt uit de eigen cellen van een patiënt en worden gebruikt voor onderzoek in het laboratorium.

Preklinisch onderzoek: het testen van experimentele geneesmiddelen of therapieën in de reageerbuis of bij dieren. Deze testen vinden plaats voordat onderzoek bij mensen kan worden uitgevoerd.

Symptomatische behandeling: therapie die gericht is op het verlichten van symptomen in plaats van op het aanpakken van de onderliggende oorzaak van een aandoening. Veel behandelingen die nu bij KCNH1-gerelateerde aandoeningen worden gebruikt, zijn symptomatisch.

Variant van onzekere betekenis: wanneer bij de analyse van het genoom van een patiënt een variant wordt gevonden, maar onduidelijk is of die variant daadwerkelijk samenhangt met een gezondheidsprobleem, spreekt men van een variant van onzekere betekenis (afgekort VUS). In veel gevallen zijn deze varianten zo zeldzaam in de bevolking dat er weinig informatie over beschikbaar is. Meestal is meer informatie nodig om te bepalen of de variant

met de ziekte te maken heeft.

Spanningsafhankelijk kaliumkanaal (VGPC): een type ionkanaal in het celmembraan dat opengaat bij veranderingen in de elektrische potentiaal, waardoor kaliumionen in het neuron kunnen stromen en zo een actiepotentiaal in gang wordt gezet.

Wildtype: het fenotype van een bepaald erfelijk kenmerk dat als 'normaal' wordt beschouwd en gewoonlijk in natuurlijke populaties voorkomt. In onderzoek gebruikt als standaard om variatie te meten.

Aanvullende informatie

Scan de QR-codes hieronder om de conferentie via Zoom Webinar te bekijken, audio-/ondertitelvertalingen van de sessies via onze partner TransPerfect te openen en vertaalde versies van het programma te bekijken.

Bekijk de conferentie (Zoom Webinar)

Audio-/ondertitelvertalingen

Vertaald programma

Als je tijdens de conferentie iets nodig hebt, zoek dan een lid van het team van de Cure KCNH1 Foundation: Michaelle Jinnette, Breanne Dollar, Kevin Witt of Ali Rosenberg.

We hopen dat je met plezier luistert naar de updates over KCNH1-onderzoek. Heb je vragen over de presentaties of KCNH1-gerelateerde wetenschap, neem dan contact op met onze wetenschappelijk directeur Ali via ali@curekcnh1.org.

Hotel & congrescentrum

Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center

17 Boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris

T +33. (0)1 40 78 78 53

Vond je de conferentie geweldig? Ideeën voor de volgende?

We horen graag van je! Richt je camera op de QR-code om ons een kort bericht te sturen.